

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07J 41/00, A61K 31/565		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/28324
			(43) Date de publication internationale: 2 juillet 1998 (02.07.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02379 (22) Date de dépôt international: 22 décembre 1997 (22.12.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/15829 23 décembre 1996 (23.12.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, Terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUALI, Yamina [FR/FR]; 4, rue Michelet, F-94800 Villejuif (FR). NIQUE, François [FR/FR]; 1 bis, rue du Bac, F-94170 Le Perreux sur Marne (FR). TEUTSCH, Jean-Georges [FR/FR]; Résidence Lavoisier, Bât. 3, 3, rue Lavoisier, F-93500 Pantin (FR). VAN DE VELDE, Patrick [FR/FR]; 75, avenue Simon Bolivar, F-75019 Paris (FR). (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean, Claude; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).		(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	
(54) Title: STEROIDS SUBSTITUTED IN POSITION 11, METHOD OF PREPARATION, APPLICATION AS MEDICINES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM (54) Titre: STEROIDES SUBSTITUES EN POSITION 11, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT (57) Abstract <p>The invention concerns steroid compounds of general formula (I) in which n = 2, 3, either R₁ and R₂ = H, (C₁-C₄) alkyl, or R₁ and R₂ form with nitrogen a heterocyclic compound, X = OH optionally esterified, Y = (C₁-C₄)alkyl, and their additive salts, the method for preparing them, their application as medicine and the pharmaceutical compositions containing them.</p>			
(57) Abrégé <p>L'invention a pour objet des composés stéroïdes de formule générale (I) dans laquelle n = 2, 3, soit R₁ et R₂ = H, (C₁-C₄)alkyle, soit R₁ et R₂ forment avec l'azote un hétérocycle, X = OH éventuellement estérifié, Y = (C₁-C₄)alkyle, ainsi que leurs sels d'addition, leur procédé de préparation, leur application comme médicament et les compositions pharmaceutiques les renfermant.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Stéroïdes substitués en position 11, leur procédé de
préparation, leur application comme médicaments et les
compositions pharmaceutiques les renfermant.

5 La présente invention concerne des composés stéroïdes substitués en position 11, leur procédé de préparation, leur application comme médicament et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

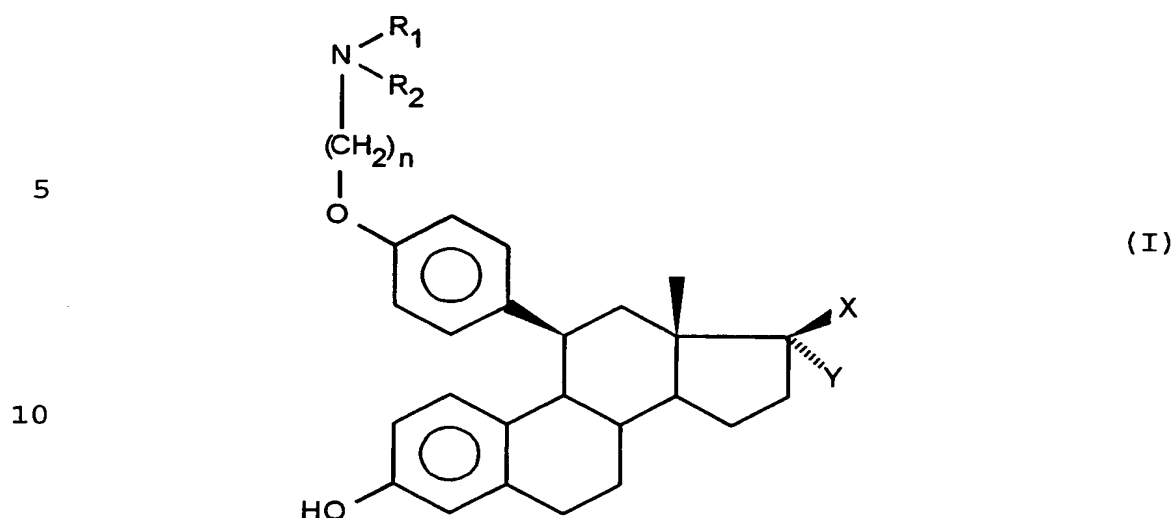
L'ostéoporose est une pathologie qui se caractérise par
10 une réduction quantitative et qualitative du tissu osseux, suffisante pour entraîner des fractures vertébrales ou périphériques, de façon spontanée ou à l'occasion de traumatismes minimes. Bien que cette affection soit d'origine multifactorielle, c'est la ménopause qui, chez la femme,
15 constitue le facteur prépondérant de la perte osseuse ou ostéopénie.

Cette ostéopénie se manifeste par une raréfaction et une modification de l'architecture de l'os spongieux qui a pour conséquence d'accentuer la fragilité squelettique et le
20 risque fracturaire. La perte osseuse s'accentue fortement après la ménopause en raison de la suppression de la fonction ovarienne et atteint 3 à 5 % par an pour se ralentir après 65 ans.

Dans un but thérapeutique, la carence hormonale post
25 ménopausique peut être compensée par une hormonothérapie substitutive où l'estrogène joue un rôle majeur en préservant le capital osseux. Mais l'estrogénothérapie au long cours s'accompagne parfois d'effet indésirable sur l'appareil génital (hyperplasie endométriale, tumeur mammaire...), ce
30 qui constitue un inconvénient majeur et limite son application.

Il convient donc de trouver d'autres composés que l'oestradiol ayant une activité estrogène dissociée, à savoir une activité estrogène au niveau osseux, tout en n'ayant pas
35 ou peu d'activité d'hyperplasie endométriale, ni d'activité de prolifération de tumeur mammaire.

L'invention a donc pour objet les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

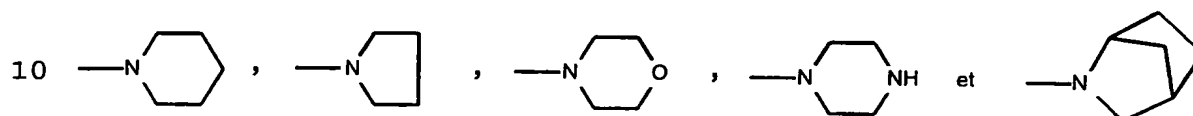
- 15 n est un entier égal à 2 ou 3,
 soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes
 de carbone,
 soit R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel
 20 ils sont liés un hétérocycle, mono ou polyclique, saturé ou
 insaturé, de 5 à 15 chaînons, aromatique ou non aromatique,
 renfermant éventuellement de 1 à 3 hétéroatomes additionnels
 choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, substitué ou
 non substitué,
 25 X représente un radical hydroxyle éventuellement estérifié et
 Y représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de
 carbone, substitué ou non substitué, ainsi que leurs sels
 d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Par radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbo-
 30 ne, on entend les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopro-
 pyle, n-butyle, isobutyle, tert-butyle.

Lorsque Y représente un radical alkyle substitué, il
 s'agit notamment d'un radical alkyle substitué par un ou
 plusieurs atomes d'halogène. A titre préféré, Y peut repré-
 35 senter le groupement trifluorométhyle.

Lorsque R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote
 auquel ils sont liés un hétérocycle, il s'agit notamment des
 hétérocycles saturés mono ou bicycliques renfermant

éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, comme des hétérocycles choisis parmi : pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazonyle, pyrazolinyle, thiazolinyle, et tout particulièrement les hétérocycles saturés suivants :



Lorsque cet hétérocycle est substitué, il l'est notamment par un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone au niveau de l'atome d'azote.

Lorsque X est un radical hydroxyle éventuellement estérifié, on entend les groupements OCO-alc1 dans lesquels alc1 est un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence les groupements -OCOMe ou OCOEt.

Par sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, on entend les sels d'addition formés avec des acides minéraux ou organiques sur l'amine. Il peut alors s'agir des acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléïque, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) telle que définie plus haut dans laquelle n est égal à 2, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) telle que définie plus haut dans laquelle :

n est égal à 2,

soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

soit R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupement pipéridino, pyrrolidino ou

5 2-azabicyclo(2.2.1)hept-2-yle,

X représente un radical hydroxyle et Y représente un radical méthyle ou éthyle.

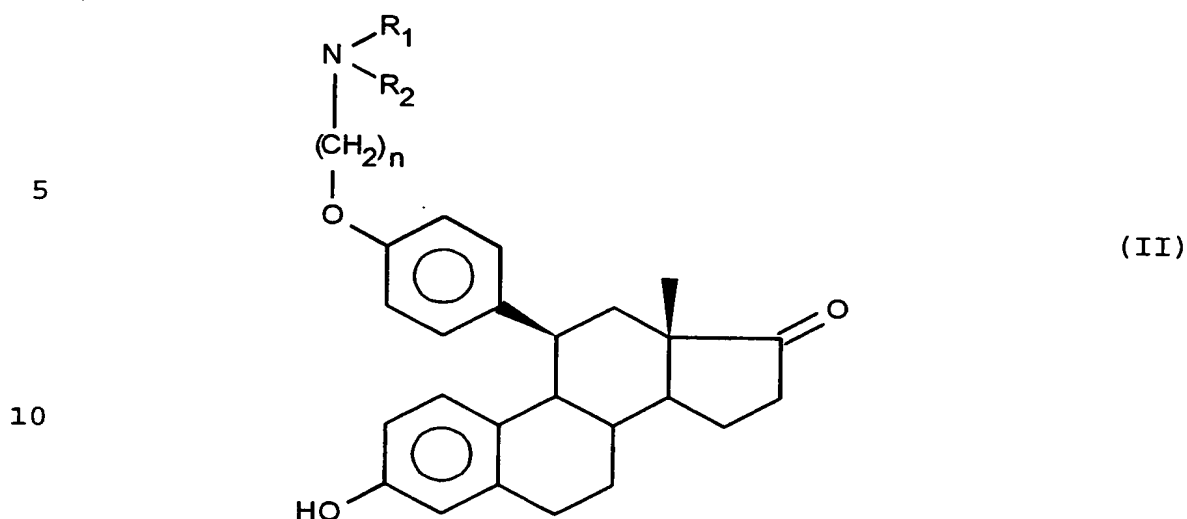
L'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec
10 les acides pharmaceutiquement acceptables dont les noms suivent :

- 11β -[4-[2-(1-piperidiny)éthoxy]phényl]-19-nor- 17α -pregna-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(1-piperidiny)éthoxy]phényl]-estra-
15 1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-3,17 β -diol,
- 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 20 - 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 11β -[4-[2-(2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle)éthoxy]phényl]-19-nor- 17α -pregna-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 17α -(trifluorométhyl) 11β -[4-[3-(1-pipéridiny) propyl]phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :

30

35



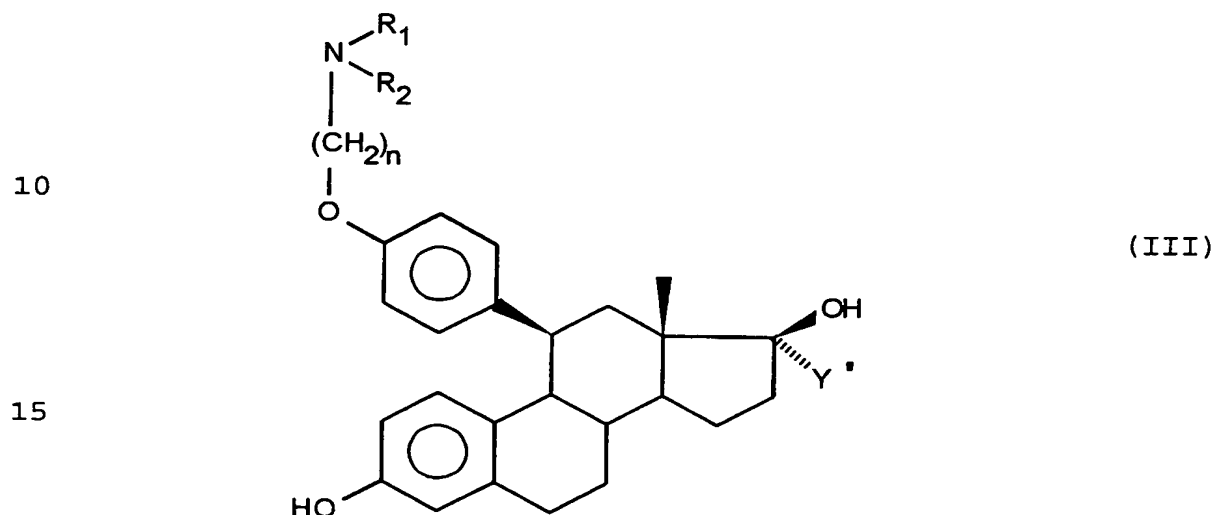
dans laquelle n , R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment, à l'action d'un composé organométallique dérivé d'un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone afin de former les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupement hydroxyle et Y est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, composé de formule (I) que l'on soumet le cas échéant à une réaction d'estérification du 17-OH et/ou à une réaction de salification.

L'action d'un organométallique sur le groupement 17-céto permet d'avoir accès aux produits de formule (I) dans laquelle X est un groupement hydroxyle et Y est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

L'organométallique dérivé d'un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone est choisi parmi les magnésiens de formule $Y-MgHal$ et les lithiens de formule $Y-Li$ dans lesquelles Y est tel que défini précédemment et Hal représente un atome d'halogène. De préférence la réaction a lieu en présence du chlorure de cérium. Dans un mode préféré d'exécution du procédé, Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, de préférence de brome.

Pour obtenir des composés de formule (I) dans laquelle X est un radical hydroxyle et Y un groupement CF_3 , la réaction s'effectue par action de CF_3SiMe_3 sur le 17-céto suivi de l'action d'un réactif de déprotection tel que le fluorure de tétrabutylammonium.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, avec Y représentant un radical alkyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (III) :



dans laquelle n, R₁ et R₂ sont tel que définis précédemment et dans laquelle Y' représente un groupement alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, à l'action d'un agent de réduction de la double liaison ou de la triple liaison, afin d'obtenir les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupement hydroxyle et Y est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, composé de formule (I) que l'on soumet le cas échéant à une réaction d'estérification du 17-OH et/ou à une réaction de salification.

La réaction de réduction totale peut s'effectuer par action d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou un catalyseur au rhodium tel que le réactif de Wilkinson.

Les réactions d'estérification et de salification sont effectuées par les méthodes courantes connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables possèdent des activités estrogène, anti-estrogène et

anti-prolifératives.

A ce titre, les composés de formule (I) peuvent être utilisés, dans le traitement des troubles liés à une hypofolliculinie, par exemple, les aménorrhées, les dysménorrhées, les avortements répétés, les troubles prémenstruels, dans le traitement de certaines pathologies estrogéno-dépendantes telles que les adénomes ou carcinomes prostatiques, les carcinomes mammaires et ses métastases ou dans le traitement des tumeurs bénignes du sein, en tant qu'anti-utéro-trophique ainsi que dans le traitement substitutif de la ménopause ou de la péri-ménopause.

Parmi les symptômes et les conséquences liées à la ménopause on entend plus précisément les bouffées de chaleur, les sueurs, l'atrophie et la sécheresse vaginale, les symptômes urinaires et à long terme la diminution de la masse osseuse et l'augmentation du risque de fracture, ainsi que la perte de la protection cardio-vasculaire offerte par les estrogènes.

En particulier, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent ainsi être utilisés dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose.

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiques acceptables, peuvent également être utilisés dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

Ils peuvent également être utilisés dans la prévention ou le traitement des ostéoporoses secondaires (par exemple cortisoniques, liées à une immobilisation).

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, possèdent notamment une activité estrogénique dissociée.

Par activité estrogénique dissociée, on entend une activité estrogénique au niveau osseux tout en ne manifestant qu'une activité minimale au niveau utérin, n'entraînant ainsi pas de prolifération endométriale (activité bien inférieure à celle de l'oestradiol).

Par ailleurs, les composés selon l'invention présentent

les avantages suivants :

- Ils présentent une activité antiestrogène au niveau du sein. A l'opposé de l'oestradiol ils ne stimulent pas la croissance de cellules tumorales mammaires humaines et même 5 peuvent inhiber leur croissance. Les composés selon l'invention sont donc particulièrement avantageux pour le traitement de la ménopause chez les femmes à risque de cancer mammaire (antécédents familiaux) qui sont donc exclues d'un traitement substitutif par l'oestradiol. Ils peuvent être également 10 utilisables dans le traitement des cancers mammaires.
- Ils entraînent un abaissement du taux de cholestérol sérique à un niveau équivalent à celui induit par l'oestradiol. Ils renforcent ainsi la protection cardio-vasculaire.
- Enfin, les composés selon l'invention ne présentant pas 15 d'activité estrogène au niveau utérin, ne nécessitent pas d'être administrés en association avec un composé progestomimétique.

L'invention a donc pour objet les composés de formule générale (I), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides 20 pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de l'ostéo- 25 porose.

L'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule générale (I), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicament destiné à la prévention ou au traitement 30 de l'ostéoporose, ne présentant que peu ou pas d'activité estrogène au niveau utérin.

Enfin l'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule générale (I), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à 35 titre de médicament destiné à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose, des femmes à risque de tumeurs mammaires.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments

tels que définis ci-dessus.

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, d'implants, d'anneaux intravaginal, de patchs, de sprays, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par exemple de 0,5 à 100 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

Les composés de formule générale (II) et (III) sont des composés connus et décrits dans les brevets suivants : EP-B-0097572, FR-B-2640977, EP-B-305942.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 17 α -méthyl-11 β -[4-[2-(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol.

Après déshydratation de 1,06 g de CeCl₃(III), 7H₂O sous pression réduite à 140°C on ajoute sous atmosphère inerte et à température ambiante 10,6 ml de tétrahydrofuranne (THF) puis, après agitation pendant 2 heures on ajoute à -70°C, 1,89 ml de solution étherée de méthyllithium 1,6M et agite 30 minutes à -75°C. On ajoute ensuite à cette suspension 268 mg de 3-hydroxy-11 β -[4-[2(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-17-one en solution dans 3 ml de THF/siliporite et agite à cette température pendant 1 heure.

Après avoir ajouté 15 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et 20 ml d'acétate d'éthyle, on filtre, lave, sèche et évapore sous pression réduite afin d'obtenir 277 mg de produit brut attendu. Ce produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène 90/méthanol 10/hydroxyde d'ammonium 0,5. On obtient 232 mg de produit que l'on recristallise dans le mélange dichloro méthane/éther isopropylique et on obtient 180 mg de produit pur attendu.

10 F = 155°C

IR (CHCl₃)

-OH : 3602 cm⁻¹ + absorption générale

aromatique : 1610 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹

RMN (CDCl₃)

15 0,51 (s) Me 18

1,29 (s) Me en 17

3,98 (m) O-CH₂-CH₂-N, CH-Ph (H₁₁)

6,41 H₂, H₄ cycle A, H'₃, H'₅ du phényl en 11

6,78 (d) H₁ du cycle A

20 6,94 H'₂, H'₆ du phényl en 11

EXEMPLE 2 : 11β-[4-[2-(1-piperidinyloxy)éthoxy]phényl]-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol.

A une solution sous atmosphère inerte de 192 mg de 11β-[4-[2-(1-piperidinyloxy)éthoxy]phényl]-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17β-diol dans 6 ml d'éthanol on ajoute 20 mg de palladium sur charbon actif (9,5 %) et agite sous pression de 1660 mbar d'hydrogène pendant 1 heure 45 minutes. On filtre la suspension et évapore sous pression réduite. On obtient 193 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice greffée (Lichrosorb RP18) en éluant avec le mélange méthanol 90/eau 10. On obtient 137 mg de produit que l'on recristallise dans le mélange dichlorométhane/éther isopropylique et on obtient 114 mg de produit pur attendu. F = 231°C

35 IR (CHCl₃)

-OH : 3600 cm⁻¹ + absorption générale

aromatique : 1610 cm⁻¹, 1581 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹

RMN (CDCl₃ + 2 gouttes de C₅D₅N)

0,47 (s)	Me 18
1,01 (t)	CH ₂ -CH ₃
2,47	-CH ₂ -N-CH ₂ - (pipéridine)
2,71	O-CH ₂ -CH ₂ -N
5 3,99 (m)	O-CH ₂ -CH ₂ -N, CH-Ph (H ₁₁)
6,48 (dd)	H ₂
6,59	H' ₃ , H' ₅ (phényl en 11)
6,63 (d)	H ₄ (cycle A),
6,80 (d)	H ₁ (cycle A)
10 6,96	H' ₂ , H' ₆ du phényl en 11
9,94	3-OH

EXEMPLE 3 : 11β-[4-[2-[2-azabicyclo (2.2.1) hept-2-yl] éthoxy] phényl] 17α-méthyl-estra-1,3,5(10)-trièn-3-17β-diol.

On opère comme à l'exemple 1 en utilisant au départ 3,70 g de CeCl₃, 7H₂O et 37 ml de tétrahydrofuranne et 6,7 ml de solution étherée de méthyllithium (1,6M). A la suspension obtenue refroidie à -78°C, on ajoute lentement 966 mg de 11β-[4-[2-[2-azabicyclo (2.2.1.) hept-2-yl] éthoxy] phényl] 3-hydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-17-one en solution dans 8 ml de tétrahydrofuranne, agite 45 minutes et poursuit la synthèse comme à l'exemple 1. On obtient 874 mg de produit brut. Après chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 90-10-0,7 puis AcOEt-TEA 88-12), on obtient 442 mg de produit attendu. F = 163-164°C.

25 IR (CHCl₃)

-OH : 3602 cm⁻¹ + absorption générale
aromatique : 1610 cm⁻¹, 1581 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹

RMN (CDCl₃)

0,51 (s)	Me en 18
30 1,29 (s)	Me en 17
3,85 à 4,05	O-CH ₂ -CH ₂ -N, CH-Ph (H ₁₁)
6,41	H ₂ , H ₄ cycle A,
6,77 (d)	H ₁ du cycle A
6,46-6,95	H du phényl en 11

35 Préparation du 11β-[4-[2-[2-azabicyclo (2.2.1.) hept-2-yl] éthoxy] phényl] 3-hydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-17-one utilisé au départ de l'exemple 3.

On mélange 1,1 g de 3-hydroxy 11 β -[4-(iodoéthoxy) phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one en solution dans 20 ml de tétrahydrofuranne et 1,03 g de 2-azabicyclo [2.2.1.] heptane et agite 1 heure et demie à la température du reflux sous atmosphère d'azote. On évapore le tétrahydrofuranne, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, évapore le solvant et obtient après chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 90-10-0,5) 0,97 g de produit attendu.

10 Rf = 0,27.

EXEMPLE 4 : 17 α -méthyl 11 β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-3,17 β -diol.

On opère comme à l'exemple 1 en utilisant au départ 3,24 g de CeCl₃ · 7H₂O, 30 ml de tétrahydrofuranne, 5,85 ml de méthyllithium puis 850 mg de 3-hydroxy 11 β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one en solution dans 8,5 ml de tétrahydrofuranne. Après chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 92-8-0,5), on obtient 615 mg de produit attendu. F = 155-157°C.

20 IR (CHCl₃)

-OH : 3603 cm⁻¹ + absorption générale
aromatique : 1610 cm⁻¹, 1581 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹

RMN (CDCl₃)

0,51 (s) Me en 18
25 1,29 (s) Me en 17
3,99 O-CH₂-CH₂-N, CH-Ph (H₁₁)
6,38 (dd) H₂ cycle A
6,40 (d) H₄ cycle A,
6,77 (d) H₁ cycle A
30 6,49-6,95 H du phényl en 11

Préparation du 3-hydroxy 11 β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one utilisé au départ de l'exemple 4.

On opère comme à la préparation du produit de départ de l'exemple 3 en utilisant 1,1 g de dérivé stéroïde iodé dans 20 ml de tétrahydrofuranne et 1 ml de pyrrolidine. On obtient 864 mg de produit attendu après chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 92-8-0,2). Rf = 0,29.

EXEMPLE 5 : 11 β -[4-[2-(diéthylamino) éthoxy] phényl] 17 α -méthyl estra-1,3,5(10)-trièn-3,17 β -diol.

On opère comme à l'exemple 1 en utilisant au départ 3,62 g de chlorure de CeCl₃, 7H₂O, 36 ml de tétrahydrofuranne et 6,5 ml de méthyllithium dans l'éther (1,6M) puis 898 mg de 3-hydroxy 11 β -[4-[2-(diéthylamino) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one en solution dans 9 ml de tétrahydrofuranne. Après chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 92-8-0,5), on obtient 686 mg de produit
10 attendu. F = 159-160°C.

IR (CHCl₃)

-OH : 3602cm⁻¹ + absorption générale
aromatique : 1610cm⁻¹, 1581cm⁻¹, 1512cm⁻¹(F), 1500cm⁻¹(ep)

RMN (CDCl₃)

15	0,47 (s)	Me 18
	1,05 (t)	-N-(CH ₂ -CH ₃) ₂
	1,28 (s)	Me en 18
	2,65 (m)	-N-(CH ₂ -CH ₃) ₂
	3,95 (t)	O-CH ₂ -CH ₂ -N,
20	6,31 (d)	H ₄ (cycle A)
	6,38 (dd)	H ₂ (cycle A)
	6,80 (d)	H ₁ (cycle A)
	6,56 et 6,93	H du phényl en 11

Préparation du 3-hydroxy 11 β -[4-[2-(diéthylamino) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one.
25

On opère comme à la préparation du produit de départ de l'exemple 3 en utilisant 1,1 g de dérivé stéroïde iodé dans 20 ml de tétrahydrofuranne et 2 ml de diéthylamine. On obtient 898 mg de produit attendu après chromatographie sur silice
30 (éluant : CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 92-8-0,2). Rf = 0,24.

EXEMPLE 6 : 17 α -(trifluorométhyl) 11 β -[4-[3-(1-pipéridinyl) propyl] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-3,17 β -diol.

On chauffe 2 heures à 120°C sous 10⁻² mbar 83 mg de fluorure de tétrabutylammonium (Me₄NH, 4H₂O) puis laisse
35 revenir à température ambiante sous atmosphère inerte. On ajoute 237 mg de 3-hydroxy 11 β -[4-[2-(1-pipéridinyl) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one en solution dans 3 ml de tétrahydrofuranne, refroidit à +4°C et ajoute 0,3 ml de

triméthyl (trifluorométhyl)-silane puis agite 2 heures à cette température. On ajoute 4 ml de fluorure de tétrabutyl-ammonium en solution dans le tétrahydrofuranne, agite 3 heures et demie à température ambiante, ajoute de l'eau, 5 extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore les solvants sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 90-10-0,1) et obtient 127 mg de produit attendu.

IR (CHCl_3)

10 -OH : 3598 cm^{-1} + absorption générale
aromatique : 1610 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} , 1512 cm^{-1}

RMN (CDCl_3)

0,56 (s)	Me 18
4,00 (m)	O- CH_2 - CH_2 -N, CH -Ph (H_{11})
15 6,37 (dd)	H_2 (cycle A)
6,41-6,93	H'_2 , H'_3 (phényl en 11)
6,41 (d)	H_4 (cycle A)
6,77 (d)	H_1 (cycle A)

20

TESTS PHARMACOLOGIQUES

1) Effet sur la prolifération de cellules mammaires

L'activité proliférative des molécules est étudiée comparativement à celle de l'oestradiol sur les cellules

25 mammaires humaines MCF-7 en culture.

Pour mettre en évidence un effet agoniste de l'oestradiol et/ou des molécules testées, le milieu de culture d'entretien des cellules (riche en facteurs de croissance et en stéroïdes) est remplacé par un milieu appauvri, entre 30 autres dépourvu de stéroïdes (DMEM supplémenté par 5 % de sérum déstéroïdé et sans rouge de phénol). Les cellules subissent ce sevrage deux jours avant le début de l'essai.

Après 7 jours de culture en présence des produits à étudier, la prolifération cellulaire est évaluée par dosage 35 du DNA. Dans chaque essai, l'effet de l'oestradiol à 10^{-10}M (croissance cellulaire en présence d'oestradiol moins croissance cellulaire en présence du solvant) détermine le 100 % de l'activité agoniste. L'activité des molécules est

évaluée en comparaison à ce témoin interne. Les molécules induisant une croissance cellulaire identique à celle observée avec le solvant seul sont classées "inactives", celles induisant une croissance cellulaire inférieure à celle observée avec le solvant sont classées "inhibiteur".

	E2	Ex.2	Ex.3
Activité	Agoniste	Inactif	Inhibiteur

10 2) Les composés selon l'invention sont testés afin de déterminer leur effet sur la masse osseuse et sur l'activité de formation et de résorption dans le modèle de la rate ovariectomisée à l'âge de 3 mois. Les animaux sont traités en préventif.

15 **Animaux :**

Espèce rat
 Souche Sprague-Dawley
 Sexe femelle
 Poids 250 g à 280 g

20 Nbre d'animaux/groupe 8

Produits :

1 - Produit à tester : Produit de l'exemple 1.

* véhicule(s) : huile de maïs, méthylcellulose 0,5 %

* dose(s) : une dose par produit testé (0,3 mg/kg/j)

25 * nombre d'administrations : une fois/jour ; 5 jours/semaine pendant 4 semaines

* voie d'administration : voie orale pour les produits

* volumes : 5 ml/kg (p.o.)

* délai entre la dernière injection et le sacrifice :

30 24 heures

* nombre d'administrations : 20.

2 - Produit de référence : le 17β oestradiol est administré par voie sous cutanée à la dose 0,1 mg/kg/j en solution dans un mélange d'huile de germe de maïs-alcool benzylique (99:1,

35 v/v) sous un volume de 0,2 ml/kg.

Protocole expérimental

Animaux

L'étude est réalisée chez des rats femelles ovariectomisées à l'âge de 3 mois. Les animaux sont maintenus dans une pièce climatisée (température $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) et groupés par 4 dans des boîtes. Les animaux reçoivent, ad libitum, de l'eau 5 déminéralisée et des aliments comprimés (bouchons : AO4CR-10 UAR).

Chirurgie

Des rats femelles âgées de 3 mois pesant environ 250 g sont ovariectomisées sous anesthésie à l'Imalgène 1000, à la 10 dose de 100 mg/kg par voie intrapéritonéale (i.p.) et sous un volume de 1 ml/kg. Ils reçoivent également du Nembutal (3 mg/kg i.p. sous un volume de 0,3 ml/kg).

Après incision latérale, les plans cutanés et musculaires sont sectionnés. L'exérèse de chaque ovaire se fait 15 après ligature de l'oviducte.

Les rats témoins "SHAM" sont anesthésiés dans les mêmes conditions. Après incision des plans cutanés et musculaires, chaque ovaire est exposé puis replacé in situ.

Traitement

20 Les effets des produits sont déterminés en traitement préventif. Ils sont administrés immédiatement après l'ovariectomie. Les animaux répartis en groupes de 8.
Groupe 1 : rats témoins "SHAM" recevant le ou les véhicules
Groupe 2 : rats témoins "OVX" recevant le ou les véhicules
25 Groupes X : rats "OVX" recevant respectivement les doses définies du ou des produits à tester.

Prélèvements sanguins

Au terme des 4 semaines (durée de l'étude) les animaux sont décapités par guillotine. Les sérums recueillis après 30 centrifugation sont conservés à -20°C .

Un bilan lipidique sera établi à partir des dosages sériques du cholestérol total, des triglycérides et des phospholipides sur une aliquote de sérum de 500 μl . La baisse du taux de cholestérol sérique est exprimée en % par rapport 35 au taux présenté par les animaux ovariectomisés ne recevant que le solvant.

Prélèvements d'organes

Après sacrifice des animaux, les organes suivants sont prélevés :

- tractus génital

Les utérus sont prélevés. Ces derniers sont pesés.

5 L'augmentation du poids est exprimée, en % du poids de l'utérus des animaux ovariectomisés ne recevant que le solvant.

- au niveau osseux :

La masse osseuse (BMD ou Bone mineral density = densité
10 minérale osseuse) est mesurée par absorptiométrie biphoto-
nique à rayons X en double énergie (DEXA). Les mesures sont
réalisées sur les os excisés et débarrassés de tous les
tissus mous. La BMD (Bone mineral density) est mesurée sur
l'os entier ainsi que sur la partie métaphysaire au niveau de
15 l'extrémité proximale pour le tibia gauche. Cette zone est
définie comme étant la région la plus riche en os trabécu-
laire ; et par conséquent, est la plus sensible aux varia-
tions de volume osseux et de densité minérale osseuse.

Les résultats sont exprimés en % selon la formule :

$$20 \quad \frac{\text{BMD produit testé} - \text{BMD OVX}}{\text{BMD SHAM} - \text{BMD OVX}} \times 100$$

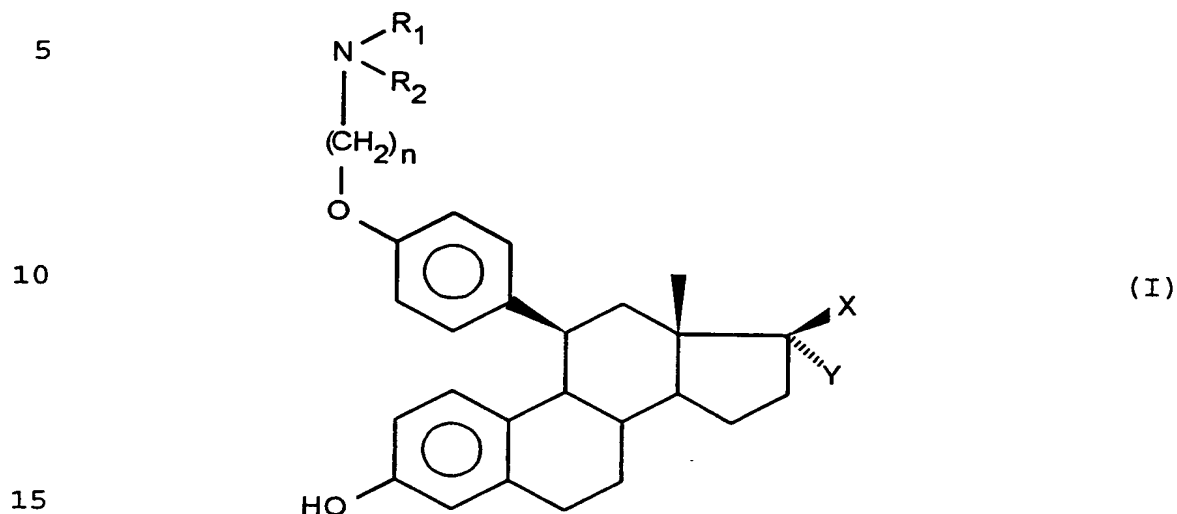
	Dose	OS TIBIA	UTERUS	Cholest.
	mg/kg	densité %	Poids %	%
25 E2	0,1 sc	105	359	- 35
Ex.1	0,3 po	75	76	- 43
Ex.3	0,3 po	46	37	- 40
OVX		0		
30 SHAM		100		

Conclusions :

Les composés selon l'invention offre une protection
osseuse efficace (= 75 %), tout en montrant une activité
utérotrophique minimale en comparaison de celle provoquée par
35 l'oestradiol. De plus, on observe une baisse significative du
taux de cholestérol total.

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

n est un entier égal à 2 ou 3,

soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome
20 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes
de carbone,

soit R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel
ils sont liés un hétérocycle, mono ou polyclique, saturé ou
insaturé, aromatique ou non aromatique, de 5 à 15 chaînons,
25 renfermant éventuellement de 1 à 3 hétéroatomes additionnels
choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, substitué ou
non substitué,

X représente un radical hydroxyle éventuellement estérifié et
Y représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de
30 carbone, substitué ou non substitué, ainsi que leurs sels
d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

2) Composés de formule générale (I) telle que définie à la
revendication 1 dans laquelle n est égal à 2, ainsi que leurs
sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement accepta-
35 bles.

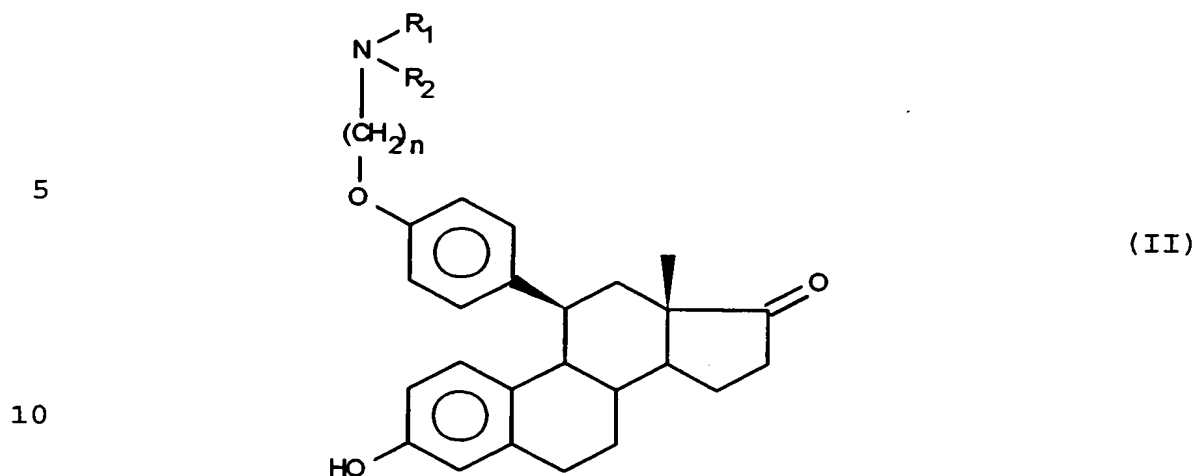
3) Composés de formule générale (I) telle que définie à la
revendication 1 ou 2 dans laquelle n est égal à 2,
soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un

radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, soit R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupement pipéridino, pyrrolidino ou 2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle,

5 X représente un radical hydroxyle et Y représente un radical méthyle ou éthyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

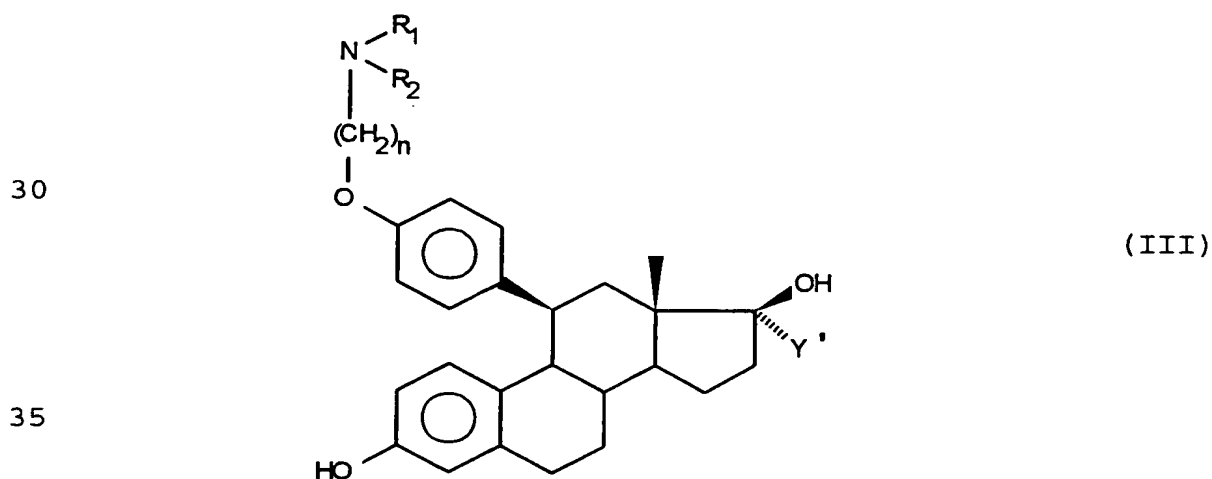
- 4) Composés de formule générale (I) telle que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 3 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables dont les noms suivent :
- 11β -[4-[2-(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-19-nor- 17α -pregna-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
 - 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-estra-15 1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
 - 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-3,17 β -diol,
 - 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
 - 20 - 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
 - 11β -[4-[2-(2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle)éthoxy]phényl]-19-nor- 17α -pregna-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
 - 17α -(trifluorométhyl) 11β -[4-[3-(1-pipéridinyl) propyl]phényl] estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol.
- 25

5) Procédé de préparation des composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :



dans laquelle n , R_1 et R_2 sont tels que définis à la revendication 1, à l'action d'un composé organométallique dérivé d'un radical alkyle, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone afin de former les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupement hydroxyle et Y est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, composé de formule (I) que l'on soumet le cas échéant à une réaction d'estérification du 17-OH et/ou à une réaction de salification.

6) Procédé de préparation des composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, avec Y représentant un radical alkyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (III) :



dans laquelle n , R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment

et dans laquelle Y' représente un groupement alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, à l'action d'un agent de réduction de la double liaison ou de la triple liaison, afin d'obtenir les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupement hydroxyle et Y est un groupement alkyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, composé de formule (I) que l'on soumet le cas échéant à une réaction d'estérification du 17-OH et/ou à une réaction de salification.

- 10 7) A titre de médicaments les composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1.
- 8) A titre de médicaments les composés de formule générale (I) tels que définis à la revendication 2, 3 ou 4.
- 9) A titre de médicaments destinés au traitement hormonal
- 15 substitutif de la ménopause ou de la périménopause, en particulier à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose, ne présentant que peu ou pas d'activité estrogène au niveau utérin, les composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1.
- 20 10) A titre de médicaments destinés au traitement hormonal substitutif de la ménopause ou de la périménopause, en particulier à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose des femmes à risque de tumeur mammaires, les composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1.
- 25 11) Compositions pharmaceutiques renfermant les médicaments tels que définis à l'une des revendications 7 à 10.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02379

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07J41/00 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 640 977 A (ROUSSEL-UCLAF) 29 June 1990 cited in the application see page 6, line 10 - line 18; examples 4, 6, 10, 11	1-11
A	LU JIN ET AL: "Antiestrogenic Activity of Two 11.beta.-Estradiol Derivatives on MCF-7 Breast Cancer Cells" STERIODS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION., vol. 60, no. 8, August 1995, MA US, pages 512-518, XP002040770 cited in the application see the whole document	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 April 1998

Date of mailing of the international search report

06/05/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02379

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 643 071 A (ISKRA INDUSTRY CO LTD ;INST OF PHARMACOLOGY (CN)) 15 March 1995 see page 31; example 30 ---	1-11
A	US 4 859 585 A (SONNENSCHNEIDER CARLOS ET AL) 22 August 1989 see column 15 - column 16; table 1 ---	1-11
A	EP 0 384 842 A (ROUSSEL UCLAF) 29 August 1990 see example 30 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02379

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2640977 A	29-06-90	FR 2528434 A	16-12-83
		CA 1220780 A	21-04-87
		EP 0097572 A	04-01-84
		EP 0196707 A	08-10-86
		JP 1754189 C	23-04-93
		JP 4043077 B	15-07-92
		JP 59046299 A	15-03-84
		US 5043332 A	27-08-91
		US 4547493 A	15-10-85
		US 4634696 A	06-01-87
		US 4978657 A	18-12-90
EP 0643071 A	15-03-95	CN 1092779 A	28-09-94
		CN 1105669 A	26-07-95
		JP 7233190 A	05-09-95
		WO 9421667 A	29-09-94
		EP 0688787 A	27-12-95
		WO 9518141 A	06-07-95
		JP 7242548 A	19-09-95
		US 5698542 A	16-12-97
US 4859585 A	22-08-89	US 5135849 A	04-08-92
EP 0384842 A	29-08-90	FR 2643638 A	31-08-90
		AU 631853 B	10-12-92
		AU 5007290 A	30-08-90
		CA 2010826 A	24-08-90
		CN 1046166 A	17-10-90
		DE 69005480 D	10-02-94
		DE 69005480 T	19-05-94
		ES 2062431 T	16-12-94
		FR 2665901 A	21-02-92
		HU 207341 B	29-03-93
		IE 63483 B	03-05-95
		JP 2268194 A	01-11-90
		MX 19599 A	29-04-94
		OA 9195 A	30-06-92
		PL 162151 B	30-09-93
		PT 93263 A,B	31-08-90
		US 5707982 A	13-01-98

Information on patent family members

PCT/FR 97/02379

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den de Internationale No

PCT/FR 97/02379

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07J41/00 A61K31/565		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07J A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie :	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 640 977 A (ROUSSEL-UCLAF) 29 juin 1990 cité dans la demande voir page 6, ligne 10 - ligne 18; exemples 4,6,10,11 ---	1-11
A	LU JIN ET AL: "Antiestrogenic Activity of Two 11.beta.-Estradiol Derivatives on MCF-7 Breast Cancer Cells" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION., vol. 60, no. 8, août 1995, MA US, pages 512-518, XP002040770 cité dans la demande voir le document en entier --- <div style="text-align: center;">-/--</div>	1-11
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">21 avril 1998</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">06/05/1998</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Watchorn, P</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Deposition Internationale No

PCT/FR 97/02379

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 643 071 A (ISKRA INDUSTRY CO LTD ; INST OF PHARMACOLOGY (CN)) 15 mars 1995 voir page 31; exemple 30 ----	1-11
A	US 4 859 585 A (SONNENSCHNEIN CARLOS ET AL) 22 août 1989 voir colonne 15 - colonne 16; tableau 1 ----	1-11
A	EP 0 384 842 A (ROUSSEL UCLAF) 29 août 1990 voir exemple 30 -----	1-11

RAPPORT DE REC CHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De: Je Internationale No

PCT/FR 97/02379

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2640977 A	29-06-90	FR 2528434 A	16-12-83
		CA 1220780 A	21-04-87
		EP 0097572 A	04-01-84
		EP 0196707 A	08-10-86
		JP 1754189 C	23-04-93
		JP 4043077 B	15-07-92
		JP 59046299 A	15-03-84
		US 5043332 A	27-08-91
		US 4547493 A	15-10-85
		US 4634696 A	06-01-87
		US 4978657 A	18-12-90
EP 0643071 A	15-03-95	CN 1092779 A	28-09-94
		CN 1105669 A	26-07-95
		JP 7233190 A	05-09-95
		WO 9421667 A	29-09-94
		EP 0688787 A	27-12-95
		WO 9518141 A	06-07-95
		JP 7242548 A	19-09-95
		US 5698542 A	16-12-97
US 4859585 A	22-08-89	US 5135849 A	04-08-92
EP 0384842 A	29-08-90	FR 2643638 A	31-08-90
		AU 631853 B	10-12-92
		AU 5007290 A	30-08-90
		CA 2010826 A	24-08-90
		CN 1046166 A	17-10-90
		DE 69005480 D	10-02-94
		DE 69005480 T	19-05-94
		ES 2062431 T	16-12-94
		FR 2665901 A	21-02-92
		HU 207341 B	29-03-93
		IE 63483 B	03-05-95
		JP 2268194 A	01-11-90
		MX 19599 A	29-04-94
		OA 9195 A	30-06-92
		PL 162151 B	30-09-93
		PT 93263 A,B	31-08-90
		US 5707982 A	13-01-98

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den 100 Internationale No

PCT/FR 97/02379

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0384842 A		US 5149696 A	22-09-92
		US 5290771 A	01-03-94



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07J 41/00, A61K 31/565	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/28324
		(43) Date de publication internationale: 2 juillet 1998 (02.07.98)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02379

(22) Date de dépôt international: 22 décembre 1997 (22.12.97)

(30) Données relatives à la priorité:
96/15829 23 décembre 1996 (23.12.96) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, Terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUALI, Yamina [FR/FR]; 4, rue Michelet, F-94800 Villejuif (FR). NIQUE, François [FR/FR]; 1 bis, rue du Bac, F-94170 Le Perreux sur Mame (FR). TEUTSCH, Jean-Georges [FR/FR]; Résidence Lavoisier, Bât. 3, 3, rue Lavoisier, F-93500 Pantin (FR). VAN DE VELDE, Patrick [FR/FR]; 75, avenue Simon Bolivar, F-75019 Paris (FR).

(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean, Claude; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.

(54) Title: STEROIDS SUBSTITUTED IN POSITION 11, METHOD OF PREPARATION, APPLICATION AS MEDICINES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

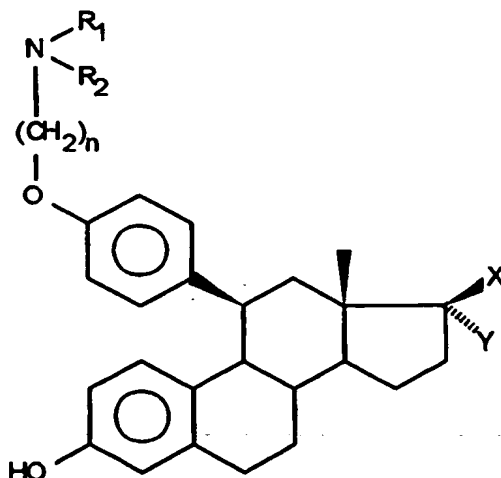
(54) Titre: STEROIDES SUBSTITUES EN POSITION 11, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

(57) Abstract

The invention concerns steroid compounds of general formula (I) in which n = 2, 3, either R₁ and R₂ = H, (C₁-C₄) alkyl, or R₁ and R₂ form with nitrogen a heterocyclic compound, X = OH optionally esterified, Y = (C₁-C₄) alkyl, and their additive salts, the method for preparing them, their application as medicine and the pharmaceutical compositions containing them.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet des composés stéroïdes de formule générale (I) dans laquelle n = 2, 3, soit R₁ et R₂ = H, (C₁-C₄) alkyle, soit R₁ et R₂ forment avec l'azote un hétérocycle, X = OH éventuellement estérifié, Y = (C₁-C₄) alkyle, ainsi que leurs sels d'addition, leur procédé de préparation, leur application comme médicament et les compositions pharmaceutiques les renfermant.



(I)

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Stéroïdes substitués en position 11, leur procédé de
préparation, leur application comme médicaments et les
compositions pharmaceutiques les renfermant.

5 La présente invention concerne des composés stéroïdes substitués en position 11, leur procédé de préparation, leur application comme médicament et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

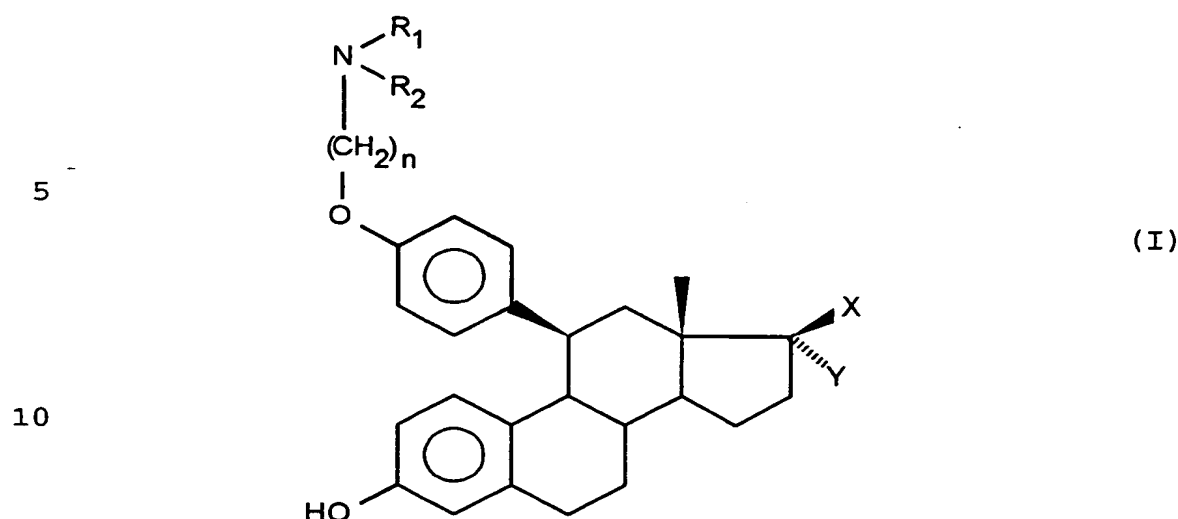
L'ostéoporose est une pathologie qui se caractérise par
10 une réduction quantitative et qualitative du tissu osseux, suffisante pour entraîner des fractures vertébrales ou périphériques, de façon spontanée ou à l'occasion de traumatismes minimes. Bien que cette affection soit d'origine multifactorielle, c'est la ménopause qui, chez la femme,
15 constitue le facteur prépondérant de la perte osseuse ou ostéopénie.

Cette ostéopénie se manifeste par une raréfaction et une modification de l'architecture de l'os spongieux qui a pour conséquence d'accentuer la fragilité squelettique et le
20 risque fracturaire. La perte osseuse s'accentue fortement après la ménopause en raison de la suppression de la fonction ovarienne et atteint 3 à 5 % par an pour se ralentir après 65 ans.

Dans un but thérapeutique, la carence hormonale post
25 ménopausique peut être compensée par une hormonothérapie substitutive où l'estrogène joue un rôle majeur en préservant le capital osseux. Mais l'estrogénothérapie au long cours s'accompagne parfois d'effet indésirable sur l'appareil génital (hyperplasie endométriale, tumeur mammaire...), ce
30 qui constitue un inconvénient majeur et limite son application.

Il convient donc de trouver d'autres composés que l'oestradiol ayant une activité estrogène dissociée, à savoir une activité estrogène au niveau osseux, tout en n'ayant pas
35 ou peu d'activité d'hyperplasie endométriale, ni d'activité de prolifération de tumeur mammaire.

L'invention a donc pour objet les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

- 15 n est un entier égal à 2 ou 3,
 soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes
 de carbone,
 soit R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel
 20 ils sont liés un hétérocycle, mono ou polyclique, saturé ou
 insaturé, de 5 à 15 chaînons, aromatique ou non aromatique,
 renfermant éventuellement de 1 à 3 hétéroatomes additionnels
 choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, substitué ou
 non substitué,

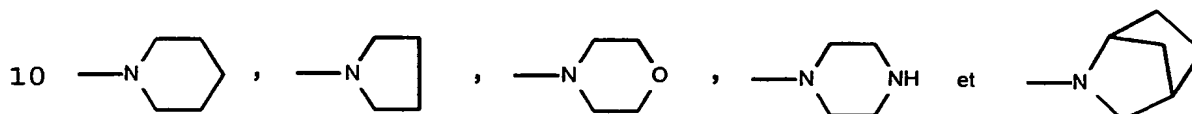
- 25 X représente un radical hydroxyle éventuellement estérifié et
 Y représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de
 carbone, substitué ou non substitué, ainsi que leurs sels
 d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Par radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbo-
 30 ne, on entend les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopro-
 pyle, n-butyle, isobutyle, tert-butyle.

Lorsque Y représente un radical alkyle substitué, il
 s'agit notamment d'un radical alkyle substitué par un ou
 plusieurs atomes d'halogène. A titre préféré, Y peut repré-
 35 senter le groupement trifluorométhyle.

Lorsque R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote
 auquel ils sont liés un hétérocycle, il s'agit notamment des
 hétérocycles saturés mono ou bicycliques renfermant

éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène et l'azote, comme des hétérocycles choisis parmi : pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazonyle, pyrazolinyle, thiazolinyle, et tout particulièrement les hétérocycles saturés suivants :



Lorsque cet hétérocycle est substitué, il l'est notamment par un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone au niveau de l'atome d'azote.

Lorsque X est un radical hydroxyle éventuellement estérifié, on entend les groupements OCO-alc1 dans lesquels alc1 est un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et de préférence les groupements -OCOMe ou OCOEt.

Par sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, on entend les sels d'addition formés avec des acides minéraux ou organiques sur l'amine. Il peut alors s'agir des acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) telle que définie plus haut dans laquelle n est égal à 2, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) telle que définie plus haut dans laquelle :

n est égal à 2,

soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

soit R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupement pipéridino, pyrrolidino ou

5 2-azabicyclo(2.2.1)hept-2-yle,

X représente un radical hydroxyle et Y représente un radical méthyle ou éthyle.

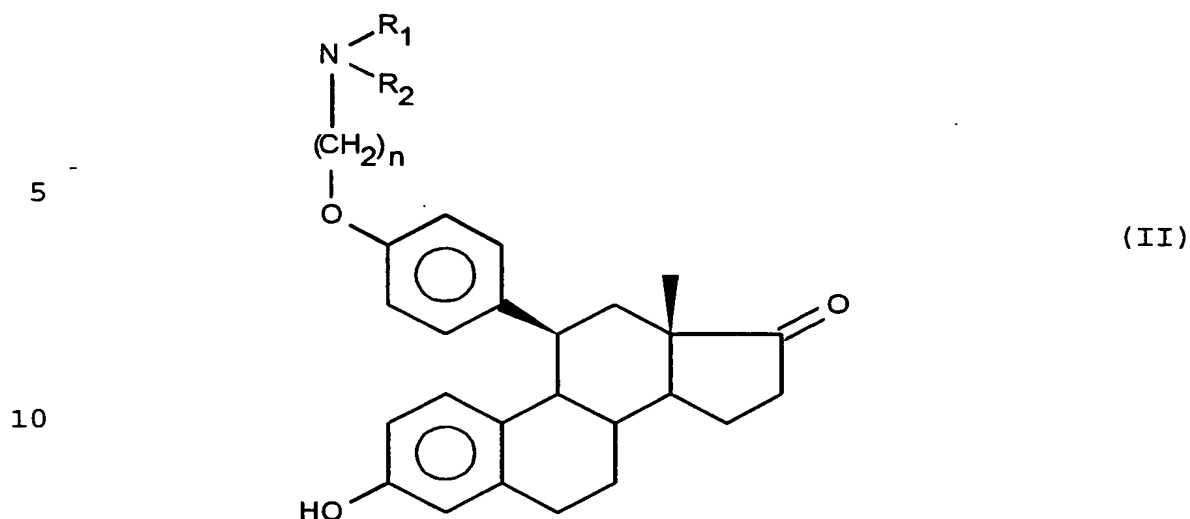
L'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec
10 les acides pharmaceutiquement acceptables dont les noms suivent :

- 11β -[4-[2-(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-19-nor- 17α -pregna-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-estra-
15 1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-3,17 β -diol,
- 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 20 - 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 11β -[4-[2-(2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle)éthoxy]phényl]-19-nor- 17α -pregna-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 17α -(trifluorométhyl) 11β -[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]
25 phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :

30

35



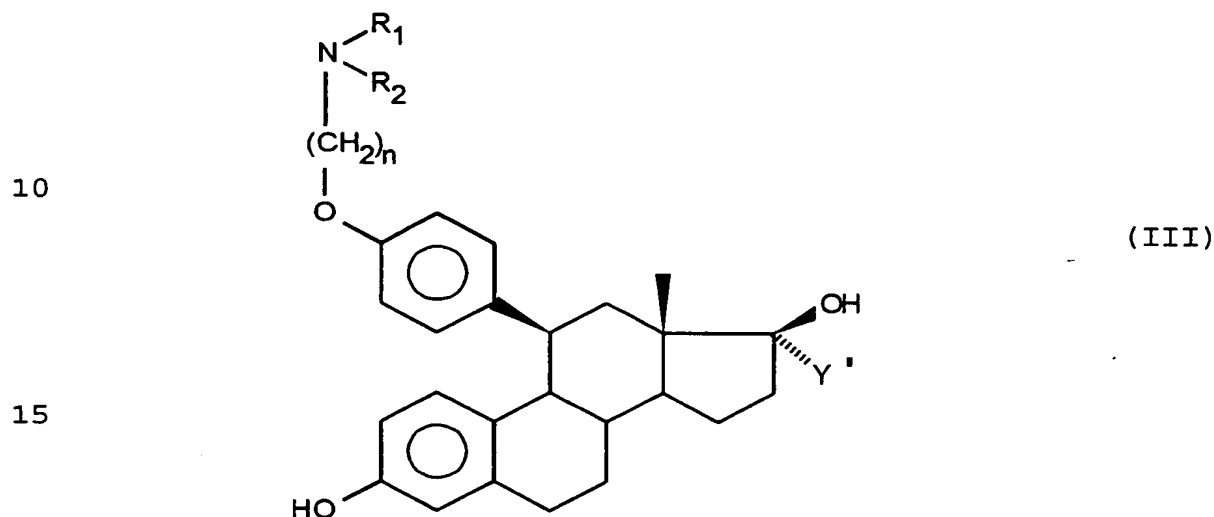
dans laquelle n, R₁ et R₂ sont tels que définis précédemment,
15 à l'action d'un composé organométallique dérivé d'un radical
alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone afin de former
les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupement
hydroxyle et Y est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4
atomes de carbone, composé de formule (I) que l'on soumet le
20 cas échéant à une réaction d'estérification du 17-OH et/ou à
une réaction de salification.

L'action d'un organométallique sur le groupement 17-céto permet d'avoir accès aux produits de formule (I) dans laquelle X est un groupement hydroxyle et Y est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

L'organométallique dérivé d'un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone est choisi parmi les magnésiens de formule $Y-MgHal$ et les lithiens de formule $Y-Li$ dans lesquelles Y est tel que défini précédemment et Hal représente un atome d'halogène. De préférence la réaction a lieu en présence du chlorure de cérium. Dans un mode préféré d'exécution du procédé, Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, de préférence de brome.

Pour obtenir des composés de formule (I) dans laquelle X
35 est un radical hydroxyle et Y un groupement CF_3 , la réaction
s'effectue par action de CF_3SiMe_3 sur le 17-céto suivi de
l'action d'un réactif de déprotection tel que le fluorure de
tétrabutylammonium.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, avec Y représentant un radical alkyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (III) :



dans laquelle n, R₁ et R₂ sont tel que définis précédemment et dans laquelle Y' représente un groupement alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, à l'action d'un agent de réduction de la double liaison ou de la triple liaison, afin d'obtenir les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupement hydroxyle et Y est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, composé de formule (I) que l'on soumet le cas échéant à une réaction d'estérification du 17-OH et/ou à une réaction de salification.

La réaction de réduction totale peut s'effectuer par action d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou un catalyseur au rhodium tel que le réactif de Wilkinson.

Les réactions d'estérification et de salification sont effectuées par les méthodes courantes connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables possèdent des activités estrogène, anti-estrogène et

anti-prolifératives.

A ce titre, les composés de formule (I) peuvent être utilisés, dans le traitement des troubles liés à une hypofolliculinie, par exemple, les aménorrhées, les dysménorrhées, les avortements répétés, les troubles prémenstruels, dans le traitement de certaines pathologies estrogéno-dépendantes telles que les adénomes ou carcinomes prostatiques, les carcinomes mammaires et ses métastases ou dans le traitement des tumeurs bénignes du sein, en tant qu'anti-utérotrrophique ainsi que dans le traitement substitutif de la ménopause ou de la périménopause.

Parmi les symptômes et les conséquences liées à la ménopause on entend plus précisément les bouffées de chaleur, les sueurs, l'atrophie et la sécheresse vaginale, les symptômes urinaires et à long terme la diminution de la masse osseuse et l'augmentation du risque de fracture, ainsi que la perte de la protection cardio-vasculaire offerte par les estrogènes.

En particulier, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent ainsi être utilisés dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose.

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiques acceptables, peuvent également être utilisés dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

Ils peuvent également être utilisés dans la prévention ou le traitement des ostéoporoses secondaires (par exemple cortisoniques, liées à une immobilisation).

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, possèdent notamment une activité estrogénique dissociée.

Par activité estrogénique dissociée, on entend une activité estrogénique au niveau osseux tout en ne manifestant qu'une activité minimale au niveau utérin, n'entraînant ainsi pas de prolifération endométriale (activité bien inférieure à celle de l'oestradiol).

Par ailleurs, les composés selon l'invention présentent

les avantages suivants :

- Ils présentent une activité antiestrogène au niveau du sein. A l'opposé de l'oestradiol ils ne stimulent pas la croissance de cellules tumorales mammaires humaines et même
5 peuvent inhiber leur croissance. Les composés selon l'invention sont donc particulièrement avantageux pour le traitement de la ménopause chez les femmes à risque de cancer mammaire (antécédents familiaux) qui sont donc exclues d'un traitement substitutif par l'oestradiol. Ils peuvent être également
10 utilisables dans le traitement des cancers mammaires.
- Ils entraînent un abaissement du taux de cholestérol sérique à un niveau équivalent à celui induit par l'oestradiol. Ils renforcent ainsi la protection cardio-vasculaire.
- Enfin, les composés selon l'invention ne présentant pas
15 d'activité estrogène au niveau utérin, ne nécessitent pas d'être administrés en association avec un composé progestomimétique.

L'invention a donc pour objet les composés de formule générale (I), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides
20 pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicaments destinés à la prévention ou au traitement de l'ostéo-
25 porose.

L'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule générale (I), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à titre de médicament destiné à la prévention ou au traitement
30 de l'ostéoporose, ne présentant que peu ou pas d'activité estrogène au niveau utérin.

Enfin l'invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule générale (I), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, à
35 titre de médicament destiné à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose, des femmes à risque de tumeurs mammaires.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments

tels que définis ci-dessus.

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de micro-sphères, d'implants, d'anneaux intravaginal, de patchs, de sprays, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration ; elle peut varier par exemple de 0,5 à 100 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

Les composés de formule générale (II) et (III) sont des composés connus et décrits dans les brevets suivants :
EP-B-0097572, FR-B-2640977, EP-B-305942.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol.

Après déshydratation de 1,06 g de CeCl_3 (III), $7\text{H}_2\text{O}$ sous pression réduite à 140°C on ajoute sous atmosphère inerte et à température ambiante 10,6 ml de tétrahydrofuranne (THF) puis, après agitation pendant 2 heures on ajoute à -70°C , 1,89 ml de solution étherée de méthyllithium 1,6M et agite 30 minutes à -75°C . On ajoute ensuite à cette suspension 268 mg de 3-hydroxy- 11β -[4-[2(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-17-one en solution dans 3 ml de THF/siliporite et agite à cette température pendant 1 heure.

Après avoir ajouté 15 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et 20 ml d'acétate d'éthyle, on filtre, lave, sèche et évapore sous pression réduite afin d'obtenir 277 mg de produit brut attendu. Ce produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène 90/méthanol 10/hydroxyde d'ammonium 0,5. On obtient 232 mg de produit que l'on recristallise dans le mélange dichloro méthane/éther isopropylique et on obtient 180 mg de produit pur attendu.

10 F = 155°C

IR (CHCl₃)

-OH : 3602 cm⁻¹ + absorption générale

aromatique : 1610 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹

RMN (CDCl₃)

15 0,51 (s) Me 18

1,29 (s) Me en 17

3,98 (m) O-CH₂-CH₂-N, CH-Ph (H₁₁)

6,41 H₂, H₄ cycle A, H'₃, H'₅ du phényl en 11

6,78 (d) H₁ du cycle A

20 6,94 H'₂, H'₆ du phényl en 11

EXEMPLE 2 : 11β-[4-[2-(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol.

A une solution sous atmosphère inerte de 192 mg de 11β-[4-[2-(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17β-diol dans 6 ml d'éthanol on ajoute 20 mg de palladium sur charbon actif (9,5 %) et agite sous pression de 1660 mbar d'hydrogène pendant 1 heure 45 minutes. On filtre la suspension et évapore sous pression réduite. On obtient 193 mg de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice greffée (Lichrosorb RP18) en éluant avec le mélange méthanol 90/eau 10. On obtient 137 mg de produit que l'on recristallise dans le mélange dichlorométhane/éther isopropylique et on obtient 114 mg de produit pur attendu. F = 231°C

35 IR (CHCl₃)

-OH : 3600 cm⁻¹ + absorption générale

aromatique : 1610 cm⁻¹, 1581 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹

RMN (CDCl₃ + 2 gouttes de C₅D₅N)

0,47 (s)	Me 18
1,01 (t)	CH ₂ -CH ₃
2,47	-CH ₂ -N-CH ₂ - (pipéridine)
2,71	O-CH ₂ -CH ₂ -N
5 3,99 (m)	O-CH ₂ -CH ₂ -N, CH-Ph (H ₁₁)
6,48 (dd)	H ₂
6,59	H' ₃ , H' ₅ (phényl en 11)
6,63 (d)	H ₄ (cycle A),
6,80 (d)	H ₁ (cycle A)
10 6,96	H' ₂ , H' ₆ du phényl en 11
9,94	3-OH

EXEMPLE 3 : 11 β -[4-[2-[2-azabicyclo (2.2.1) hept-2-yl] éthoxy] phényl] 17 α -méthyl-estra-1,3,5(10)-trièn-3-17 β -diol.

On opère comme à l'exemple 1 en utilisant au départ 3,70 g de CeCl₃, 7H₂O et 37 ml de tétrahydrofuranne et 6,7 ml de solution étherée de méthyllithium (1,6M). A la suspension obtenue refroidie à -78°C, on ajoute lentement 966 mg de 11 β -[4-[2-[2-azabicyclo (2.2.1.) hept-2-yl] éthoxy] phényl] 3-hydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-17-one en solution dans 8 ml de tétrahydrofuranne, agite 45 minutes et poursuit la synthèse comme à l'exemple 1. On obtient 874 mg de produit brut. Après chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 90-10-0,7 puis AcOEt-TEA 88-12), on obtient 442 mg de produit attendu. F = 163-164°C.

25 IR (CHCl₃)

-OH : 3602 cm⁻¹ + absorption générale
aromatique : 1610 cm⁻¹, 1581 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹

RMN (CDCl₃)

0,51 (s)	Me en 18
30 1,29 (s)	Me en 17
3,85 à 4,05	O-CH ₂ -CH ₂ -N, CH-Ph (H ₁₁)
6,41	H ₂ , H ₄ cycle A,
6,77 (d)	H ₁ du cycle A
6,46-6,95	H du phényl en 11

35 Préparation du 11 β -[4-[2-[2-azabicyclo (2.2.1.) hept-2-yl] éthoxy] phényl] 3-hydroxy estra-1,3,5(10)-trièn-17-one utilisé au départ de l'exemple 3.

On mélange 1,1 g de 3-hydroxy 11 β -[4-(iodoéthoxy) phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one en solution dans 20 ml de tétrahydrofuranne et 1,03 g de 2-azabicyclo [2.2.1.] heptane et agite 1 heure et demie à la température du reflux sous atmosphère d'azote. On évapore le tétrahydrofuranne, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, ajoute de l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, évapore le solvant et obtient après chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 90-10-0,5) 0,97 g de produit attendu.

10 Rf = 0,27.

EXEMPLE 4 : 17 α -méthyl 11 β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-3,17 β -diol.

On opère comme à l'exemple 1 en utilisant au départ 3,24 g de CeCl₃, 7H₂O, 30 ml de tétrahydrofuranne, 5,85 ml de méthyllithium puis 850 mg de 3-hydroxy 11 β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one en solution dans 8,5 ml de tétrahydrofuranne. Après chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 92-8-0,5), on obtient 615 mg de produit attendu. F = 155-157°C.

20 IR (CHCl₃)

-OH : 3603 cm⁻¹ + absorption générale
aromatique : 1610 cm⁻¹, 1581 cm⁻¹, 1512 cm⁻¹

RMN (CDCl₃)

0,51 (s) Me en 18
25 1,29 (s) Me en 17
3,99 O-CH₂-CH₂-N, CH-Ph (H₁₁)
6,38 (dd) H₂ cycle A
6,40 (d) H₄ cycle A,
6,77 (d) H₁ cycle A
30 6,49-6,95 H du phényl en 11

Préparation du 3-hydroxy 11 β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one utilisé au départ de l'exemple 4.

On opère comme à la préparation du produit de départ de l'exemple 3 en utilisant 1,1 g de dérivé stéroïde iodé dans 20 ml de tétrahydrofuranne et 1 ml de pyrrolidine. On obtient 864 mg de produit attendu après chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 92-8-0,2). Rf = 0,29.

EXEMPLE 5 : 11 β -[4-[2-(diéthylamino) éthoxy] phényl] 17 α -méthyl estra-1,3,5(10)-trièn-3,17 β -diol.

On opère comme à l'exemple 1 en utilisant au départ 3,62 g de chlorure de CeCl₃ · 7H₂O, 36 ml de tétrahydrofuranne et 6,5 ml de méthyllithium dans l'éther (1,6M) puis 898 mg de 3-hydroxy 11 β -[4-[2-(diéthylamino) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one en solution dans 9 ml de tétrahydrofuranne. Après chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 92-8-0,5), on obtient 686 mg de produit
10 attendu. F = 159-160°C.

IR (CHCl₃)

-OH : 3602cm⁻¹ + absorption générale

aromatique : 1610cm⁻¹, 1581cm⁻¹, 1512cm⁻¹(F), 1500cm⁻¹(ep)

RMN (CDCl₃)

15	0,47 (s)	Me 18
	1,05 (t)	-N-(CH ₂ -CH ₃) ₂
	1,28 (s)	Me en 18
	2,65 (m)	-N-(CH ₂ -CH ₃) ₂
	3,95 (t)	O-CH ₂ -CH ₂ -N,
20	6,31 (d)	H ₄ (cycle A)
	6,38 (dd)	H ₂ (cycle A)
	6,80 (d)	H ₁ (cycle A)
	6,56 et 6,93	H du phényl en 11

Préparation du 3-hydroxy 11 β -[4-[2-(diéthylamino) éthoxy] phényl] estra-1,3,5(10)-trièn-17-one.
25

On opère comme à la préparation du produit de départ de l'exemple 3 en utilisant 1,1 g de dérivé stéroïde iodé dans 20 ml de tétrahydrofuranne et 2 ml de diéthylamine. On obtient 898 mg de produit attendu après chromatographie sur silice
30 (éluant : CH₂Cl₂ - CH₃OH - NH₄OH 92-8-0,2). Rf = 0,24.

EXEMPLE 6 : 17 α -(trifluorométhyl) 11 β -[4-[2-(1-pipéridinyl) éthoxy] phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-3,17 β -diol.

On chauffe 2 heures à 120°C sous 10⁻² mbar 83 mg de fluorure de tétrabutylammonium (Me₄NH, 4H₂O) puis laisse
35 revenir à température ambiante sous atmosphère inerte. On ajoute 237 mg de 3-hydroxy 11 β -[4-[2-(1-pipéridinyl) éthoxy] phényl]-estra-1,3,5(10)-trièn-17-one en solution dans 3 ml de tétrahydrofuranne, refroidit à +4°C et ajoute 0,3 ml de

triméthyl (trifluorométhyl)-silane puis agite 2 heures à cette température. On ajoute 4 ml de fluorure de tétrabutyl-ammonium en solution dans le tétrahydrofuranne, agite 3 heures et demie à température ambiante, ajoute de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore les solvants sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 - MeOH - NH_4OH 90-10-0,1) et obtient 127 mg de produit attendu.

IR (CHCl_3)

10 -OH : 3598 cm^{-1} + absorption générale
aromatique : 1610 cm^{-1} , 1580 cm^{-1} , 1512 cm^{-1}

RMN (CDCl_3)

0,56 (s)	Me 18
4,00 (m)	O- CH_2 - CH_2 -N, CH -Ph (H_{11})
15 6,37 (dd)	H_2 (cycle A)
6,41-6,93	H'_2 , H'_3 (phényl en 11)
6,41 (d)	H_4 (cycle A)
6,77 (d)	H_1 (cycle A)

20

TESTS PHARMACOLOGIQUES

1) Effet sur la prolifération de cellules mammaires

L'activité proliférative des molécules est étudiée comparativement à celle de l'oestradiol sur les cellules

25 mammaires humaines MCF-7 en culture.

Pour mettre en évidence un effet agoniste de l'oestradiol et/ou des molécules testées, le milieu de culture d'entretien des cellules (riche en facteurs de croissance et en stéroïdes) est remplacé par un milieu appauvri, entre
30 autres dépourvu de stéroïdes (DMEM supplémenté par 5 % de sérum déstéroïdé et sans rouge de phénol). Les cellules subissent ce sevrage deux jours avant le début de l'essai.

Après 7 jours de culture en présence des produits à étudier, la prolifération cellulaire est évaluée par dosage
35 du DNA. Dans chaque essai, l'effet de l'oestradiol à 10^{-10}M (croissance cellulaire en présence d'oestradiol moins croissance cellulaire en présence du solvant) détermine le 100 % de l'activité agoniste. L'activité des molécules est

évaluée en comparaison à ce témoin interne. Les molécules induisant une croissance cellulaire identique à celle observée avec le solvant seul sont classées "inactives", celles induisant une croissance cellulaire inférieure à celle observée avec le solvant sont classées "inhibiteur".

	E2	Ex.2	Ex.3
Activité	Agoniste	Inactif	Inhibiteur

10 2) Les composés selon l'invention sont testés afin de déterminer leur effet sur la masse osseuse et sur l'activité de formation et de résorption dans le modèle de la rate ovariectomisée à l'âge de 3 mois. Les animaux sont traités en préventif.

15 **Animaux :**

Espèce rat
 Souche Sprague-Dawley
 Sexe femelle
 Poids 250 g à 280 g

20 Nbre d'animaux/groupe 8

Produits :

1 - Produit à tester : Produit de l'exemple 1.

* véhicule(s) : huile de maïs, méthylcellulose 0,5 %

* dose(s) : une dose par produit testé (0,3 mg/kg/j)

25 * nombre d'administrations : une fois/jour ; 5 jours/semaine pendant 4 semaines

* voie d'administration : voie orale pour les produits

* volumes : 5 ml/kg (p.o.)

* délai entre la dernière injection et le sacrifice :

30 24 heures

* nombre d'administrations : 20.

2 - Produit de référence : le 17β oestradiol est administré par voie sous cutanée à la dose 0,1 mg/kg/j en solution dans un mélange d'huile de germe de maïs-alcool benzylique (99:1,

35 v/v) sous un volume de 0,2 ml/kg.

Protocole expérimental

Animaux

L'étude est réalisée chez des rats femelles ovariectomisées à l'âge de 3 mois. Les animaux sont maintenus dans une pièce climatisée (température $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) et groupés par 4 dans des boîtes. Les animaux reçoivent, ad libitum, de l'eau 5 déminéralisée et des aliments comprimés (bouchons : AO4CR-10 UAR).

Chirurgie

Des rats femelles âgées de 3 mois pesant environ 250 g sont ovariectomisées sous anesthésie à l'Imalgène 1000, à la 10 dose de 100 mg/kg par voie intrapéritonéale (i.p.) et sous un volume de 1 ml/kg. Ils reçoivent également du Nembutal (3 mg/kg i.p. sous un volume de 0,3 ml/kg).

Après incision latérale, les plans cutanés et musculaires sont sectionnés. L'exérèse de chaque ovaire se fait 15 après ligature de l'oviducte.

Les rats témoins "SHAM" sont anesthésiés dans les mêmes conditions. Après incision des plans cutanés et musculaires, chaque ovaire est exposé puis replacé in situ.

Traitement

20 Les effets des produits sont déterminés en traitement préventif. Ils sont administrés immédiatement après l'ovariectomie. Les animaux répartis en groupes de 8.

Groupe 1 : rats témoins "SHAM" recevant le ou les véhicules

Groupe 2 : rats témoins "OVX" recevant le ou les véhicules

25 Groupes X : rats "OVX" recevant respectivement les doses définies du ou des produits à tester.

Prélèvements sanguins

Au terme des 4 semaines (durée de l'étude) les animaux sont décapités par guillotine. Les sérums recueillis après 30 centrifugation sont conservés à -20°C .

Un bilan lipidique sera établi à partir des dosages sériques du cholestérol total, des triglycérides et des phospholipides sur une aliquote de sérum de $500\ \mu\text{l}$. La baisse du taux de cholestérol sérique est exprimée en % par rapport 35 au taux présenté par les animaux ovariectomisés ne recevant que le solvant.

Prélèvements d'organes

Après sacrifice des animaux, les organes suivants sont prélevés :

- tractus génital

Les utérus sont prélevés. Ces derniers sont pesés.

- 5 L'augmentation du poids est exprimée, en % du poids de l'utérus des animaux ovariectomisés ne recevant que le solvant.

- au niveau osseux :

La masse osseuse (BMD ou Bone mineral density = densité minérale osseuse) est mesurée par absorptiométrie biphoto-
10 nique à rayons X en double énergie (DEXA). Les mesures sont réalisées sur les os excisés et débarrassés de tous les tissus mous. La BMD (Bone mineral density) est mesurée sur l'os entier ainsi que sur la partie métaphysaire au niveau de
15 l'extrémité proximale pour le tibia gauche. Cette zone est définie comme étant la région la plus riche en os trabéculaire ; et par conséquent, est la plus sensible aux variations de volume osseux et de densité minérale osseuse.

Les résultats sont exprimés en % selon la formule :

20
$$\frac{\text{BMD produit testé} - \text{BMD OVX}}{\text{BMD SHAM} - \text{BMD OVX}} \times 100$$

	Dose	OS TIBIA	UTERUS	Cholest.
	mg/kg	densité %	Poids %	%
25 E2	0,1 sc	105	359	- 35
Ex.1	0,3 po	75	76	- 43
Ex.3	0,3 po	46	37	- 40
OVX		0		
SHAM		100		

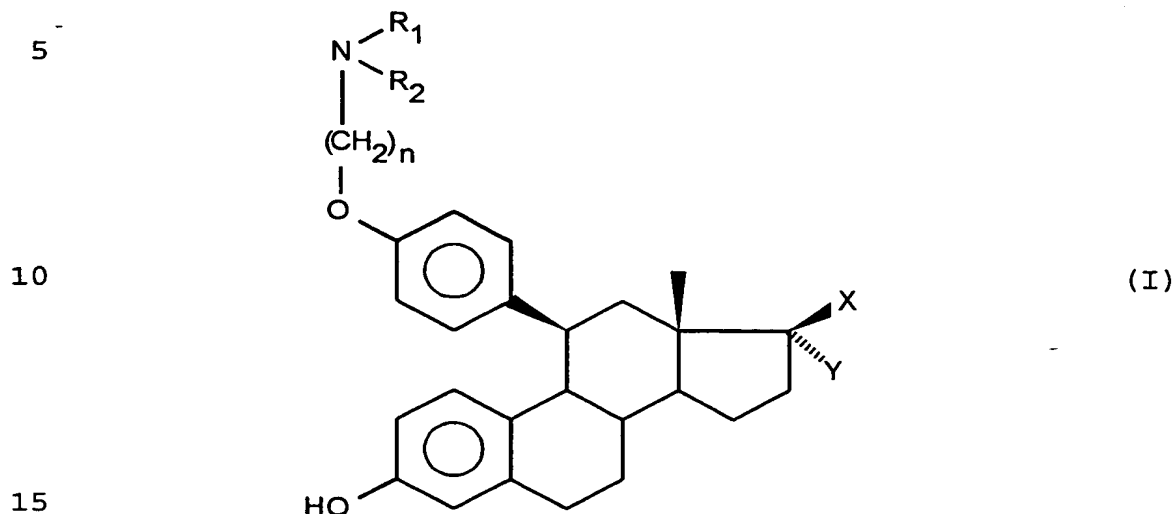
30

Conclusions :

Les composés selon l'invention offre une protection osseuse efficace (= 75 %), tout en montrant une activité utéro-trophique minimale en comparaison de celle provoquée par
35 l'oestradiol. De plus, on observe une baisse significative du taux de cholestérol total.

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

n est un entier égal à 2 ou 3,

soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un atome
20 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes
de carbone,

soit R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel
ils sont liés un hétérocycle, mono ou polyclique, saturé ou
insaturé, aromatique ou non aromatique, de 5 à 15 chaînons,
25 renfermant éventuellement de 1 à 3 hétéroatomes additionnels
choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, substitué ou
non substitué,

X représente un radical hydroxyle éventuellement estérifié et
Y représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de
30 carbone, substitué ou non substitué, ainsi que leurs sels
d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

2) Composés de formule générale (I) telle que définie à la
revendication 1 dans laquelle n est égal à 2, ainsi que leurs
sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement accepta-
35 bles.

3) Composés de formule générale (I) telle que définie à la
revendication 1 ou 2 dans laquelle n est égal à 2,

soit R_1 et R_2 identiques ou différents représentent un

radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, soit R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupement pipéridino, pyrrolidino ou 2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle,

5 X représente un radical hydroxyle et Y représente un radical méthyle ou éthyle, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

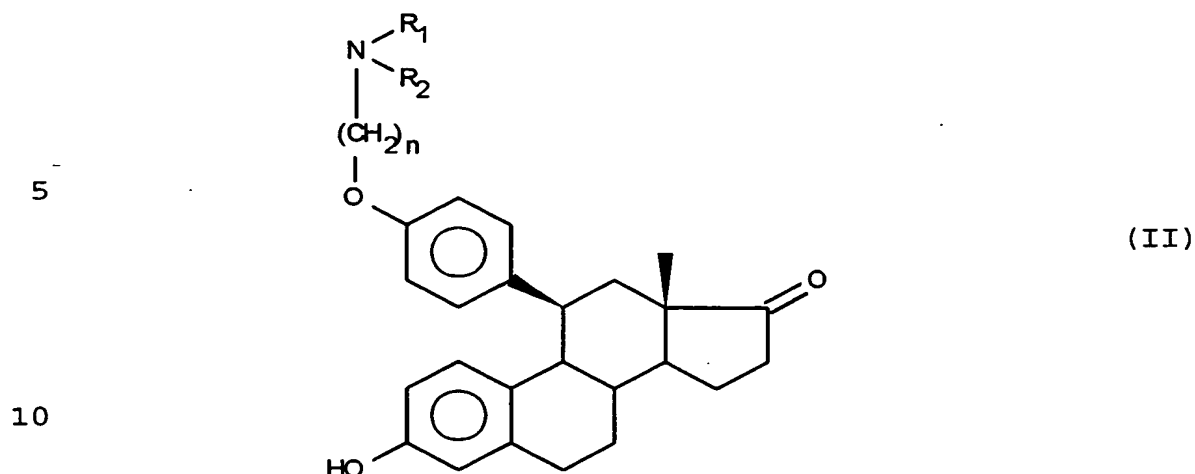
4) Composés de formule générale (I) telle que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 3 ainsi que leurs
10 sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables dont les noms suivent :

- 11β -[4-[2-(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-19-nor- 17α -pregna-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(1-piperidinyl)éthoxy]phényl]-estra-
15 1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-3,17 β -diol,
- 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(1-pyrrolidinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 20 - 17α -méthyl- 11β -[4-[2-(2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 11β -[4-[2-(2-aza-bicyclo(2.2.1)hept-2-yle)éthoxy]phényl]-19-nor- 17α -pregna-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol,
- 17α -(trifluorométhyl) 11β -[4-[2-(1-pipéridinyl)éthoxy]phényl]-estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol.
- 25

5) Procédé de préparation des composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :

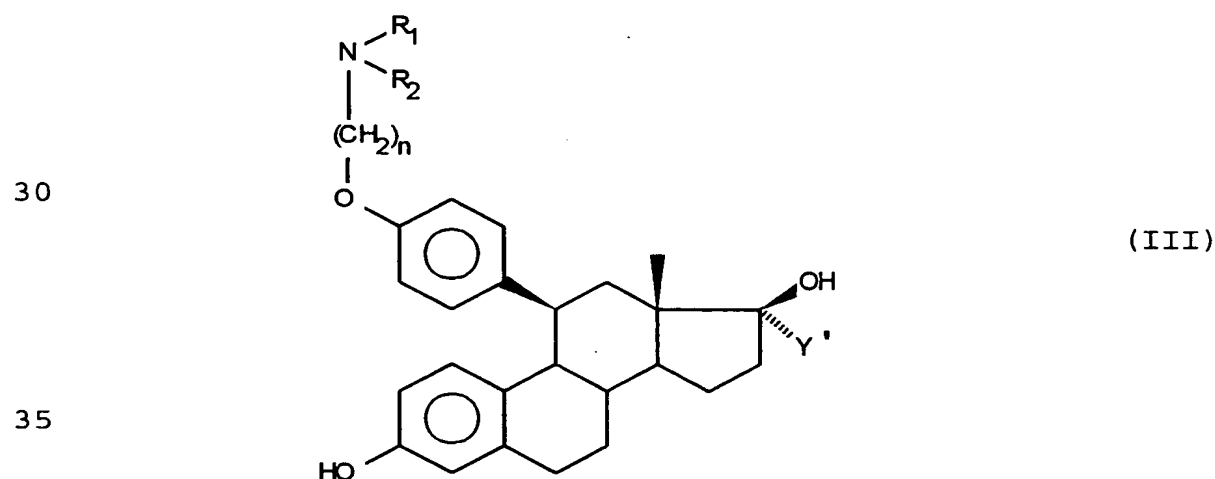
30

35



dans laquelle n , R_1 et R_2 sont tels que définis à la revendication 1, à l'action d'un composé organométallique dérivé d'un radical alkyle, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone afin de former les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupement hydroxyle et Y est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, composé de formule (I) que l'on soumet le cas échéant à une réaction d'estérification du 17-OH et/ou à une réaction de salification.

6) Procédé de préparation des composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, avec Y représentant un radical alkyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (III) :



dans laquelle n , R_1 et R_2 sont tels que définis précédemment

et dans laquelle Y' représente un groupement alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, à l'action d'un agent de réduction de la double liaison ou de la triple liaison, afin d'obtenir les composés de formule (I) dans laquelle X est un groupement hydroxyle et Y est un groupement alkyle renfermant de 2 à 4 atomes de carbone, composé de formule (I) que l'on soumet le cas échéant à une réaction d'estérification du 17-OH et/ou à une réaction de salification.

- 7) A titre de médicaments les composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1.
- 8) A titre de médicaments les composés de formule générale (I) tels que définis à la revendication 2, 3 ou 4.
- 9) A titre de médicaments destinés au traitement hormonal substitutif de la ménopause ou de la périménopause, en particulier à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose, ne présentant que peu ou pas d'activité estrogène au niveau utérin, les composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1.
- 10) A titre de médicaments destinés au traitement hormonal substitutif de la ménopause ou de la périménopause, en particulier à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose des femmes à risque de tumeur mammaires, les composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1.
- 11) Compositions pharmaceutiques renfermant les médicaments tels que définis à l'une des revendications 7 à 10.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02379

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07J41/00 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 640 977 A (ROUSSEL-UCLAF) 29 June 1990 cited in the application see page 6, line 10 - line 18; examples 4,6,10,11	1-11
A	LU JIN ET AL: "Antiestrogenic Activity of Two 11.beta.-Estradiol Derivatives on MCF-7 Breast Cancer Cells" STERIODS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION., vol. 60, no. 8, August 1995, MA US, pages 512-518, XP002040770 cited in the application see the whole document	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 April 1998

Date of mailing of the international search report

06/05/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02379

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 643 071 A (ISKRA INDUSTRY CO LTD ; INST OF PHARMACOLOGY (CN)) 15 March 1995 see page 31; example 30 ---	1-11
A	US 4 859 585 A (SONNENSCHNEIDER CARLOS ET AL) 22 August 1989 see column 15 - column 16; table 1 ---	1-11
A	EP 0 384 842 A (ROUSSEL UCLAF) 29 August 1990 see example 30 -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02379

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2640977 A	29-06-90	FR 2528434 A	16-12-83
		CA 1220780 A	21-04-87
		EP 0097572 A	04-01-84
		EP 0196707 A	08-10-86
		JP 1754189 C	23-04-93
		JP 4043077 B	15-07-92
		JP 59046299 A	15-03-84
		US 5043332 A	27-08-91
		US 4547493 A	15-10-85
		US 4634696 A	06-01-87
		US 4978657 A	18-12-90
<hr/>			
EP 0643071 A	15-03-95	CN 1092779 A	28-09-94
		CN 1105669 A	26-07-95
		JP 7233190 A	05-09-95
		WO 9421667 A	29-09-94
		EP 0688787 A	27-12-95
		WO 9518141 A	06-07-95
		JP 7242548 A	19-09-95
		US 5698542 A	16-12-97
<hr/>			
US 4859585 A	22-08-89	US 5135849 A	04-08-92
<hr/>			
EP 0384842 A	29-08-90	FR 2643638 A	31-08-90
		AU 631853 B	10-12-92
		AU 5007290 A	30-08-90
		CA 2010826 A	24-08-90
		CN 1046166 A	17-10-90
		DE 69005480 D	10-02-94
		DE 69005480 T	19-05-94
		ES 2062431 T	16-12-94
		FR 2665901 A	21-02-92
		HU 207341 B	29-03-93
		IE 63483 B	03-05-95
		JP 2268194 A	01-11-90
		MX 19599 A	29-04-94
		OA 9195 A	30-06-92
		PL 162151 B	30-09-93
		PT 93263 A,B	31-08-90
		US 5707982 A	13-01-98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/FR 97/02379

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0384842 A		US 5149696 A	22-09-92
		US 5290771 A	01-03-94
<hr/>			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

N° de la Recherche Internationale No

PCT/FR 97/02379

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07J41/00 A61K31/565

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07J A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 640 977 A (ROUSSEL-UCLAF) 29 juin 1990 cité dans la demande voir page 6, ligne 10 - ligne 18; exemples 4,6,10,11	1-11
A	LU JIN ET AL: "Antiestrogenic Activity of Two 11.beta.-Estradiol Derivatives on MCF-7 Breast Cancer Cells" STEROIDS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION., vol. 60, no. 8, août 1995, MA US, pages 512-518, XP002040770 cité dans la demande voir le document en entier	1-11

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive, lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 avril 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/05/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Watchorn, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 97/02379

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 643 071 A (ISKRA INDUSTRY CO LTD ; INST OF PHARMACOLOGY (CN)) 15 mars 1995 voir page 31; exemple 30 ---	1-11
A	US 4 859 585 A (SONNENSCHNEIDER CARLOS ET AL) 22 août 1989 voir colonne 15 - colonne 16; tableau 1 ---	1-11
A	EP 0 384 842 A (ROUSSEL UCLAF) 29 août 1990 voir exemple 30 -----	1-11

RAPPORT DE REC CHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Je Internationale No

PCT/FR 97/02379

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2640977 A	29-06-90	FR 2528434 A	16-12-83
		CA 1220780 A	21-04-87
		EP 0097572 A	04-01-84
		EP 0196707 A	08-10-86
		JP 1754189 C	23-04-93
		JP 4043077 B	15-07-92
		JP 59046299 A	15-03-84
		US 5043332 A	27-08-91
		US 4547493 A	15-10-85
		US 4634696 A	06-01-87
		US 4978657 A	18-12-90
EP 0643071 A	15-03-95	CN 1092779 A	28-09-94
		CN 1105669 A	26-07-95
		JP 7233190 A	05-09-95
		WO 9421667 A	29-09-94
		EP 0688787 A	27-12-95
		WO 9518141 A	06-07-95
		JP 7242548 A	19-09-95
		US 5698542 A	16-12-97
US 4859585 A	22-08-89	US 5135849 A	04-08-92
EP 0384842 A	29-08-90	FR 2643638 A	31-08-90
		AU 631853 B	10-12-92
		AU 5007290 A	30-08-90
		CA 2010826 A	24-08-90
		CN 1046166 A	17-10-90
		DE 69005480 D	10-02-94
		DE 69005480 T	19-05-94
		ES 2062431 T	16-12-94
		FR 2665901 A	21-02-92
		HU 207341 B	29-03-93
		IE 63483 B	03-05-95
		JP 2268194 A	01-11-90
		MX 19599 A	29-04-94
		OA 9195 A	30-06-92
		PL 162151 B	30-09-93
		PT 93263 A, B	31-08-90
		US 5707982 A	13-01-98

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dernière Internationale No

PCT/FR 97/02379

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0384842 A		US 5149696 A	22-09-92
		US 5290771 A	01-03-94

THIS PAGE BLANK (USPTO)